

⑩ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Patentschrift  
⑪ DE 2504252 C2

⑤① Int. Cl. 4:  
**C07D 401/12**  
A 61 K 31/415  
A 61 K 31/44

②① Aktenzeichen: P 25 04 252.8-44  
②② Anmeldetag: 1. 2. 75  
④③ Offenlegungstag: 21. 8. 75  
④⑤ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 2. 2. 89

DE 2504252 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①  
18.02.74 SE 7402101

⑦③ Patentinhaber:  
Aktiebolaget Hässle, Mölndal, SE

⑦④ Vertreter:  
Weber, D., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Seiffert, K.,  
Dipl.-Phys., Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

⑦② Erfinder:  
Berntsson, Peder Bernhard, Mölndal, SE; Carlsson,  
Stig Ake Ingemar; Garberg, Lars Erik, Mölnlycke,  
SE; Junggren, Ulf K., Dr., Pixbo, SE; Sjöstrand, Sven  
Erik, Kungsbacka, SE; Wittken Sundell, Gunhild  
Wika von, Dr., Askim, SE

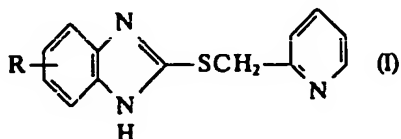
⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:  
DE-OS 18 04 450

⑤④ 2-(2-Pyridylmethylthio)benzimidazole, Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

DE 2504252 C2

## Patentansprüche

## 1. 2-(2-Pyridylmethylthio)benzimidazole der allgemeinen Formel



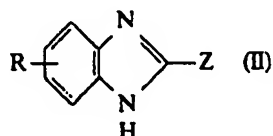
worin R eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxygruppe, eine Carboalkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkoxygruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren therapeutisch verträgliche Salze.

15 2. 2-[2-Pyridylmethylthio]-(5-ethyl)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

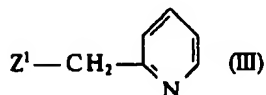
3. 2-[2-Pyridylmethylthio]-(5-carbethoxy)-benzimidazol und dessen therapeutisch verträgliche Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Benzimidazolen und deren Salzen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

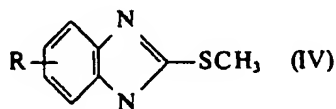


worin R die obige Bedeutung hat und Z SH oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, bedeutet, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III

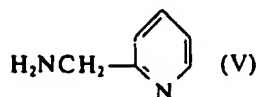


worin Z' eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, besonders ein Chloratom, oder SH bedeutet, umgesetzt oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin R die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



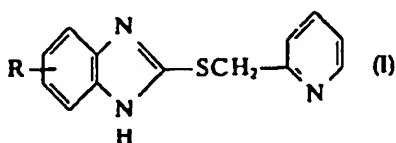
umsetzt und gegebenenfalls die entstehende Base in ein Säureadditionssalz derselben oder das entstehende Salz in dessen freie Base überführt.

5. Arzneimittel, enthaltend wenigstens ein Benzimidazol oder dessen Salz nach Anspruch 1 bis 3 neben einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial.

## Beschreibung

Die DE-OS 18 04 450 beschreibt Benzimidazole, deren Phenylring unsubstituiert oder durch Methyl, Nitro oder Chlor substituiert ist. Diese Verbindungen sollen tuberkulostatische und andere bakteriologische, insektizide, fungizide, antivirale, anthelmintische und entzündungshemmende Wirkungen haben.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand nun darin, Verbindungen zu bekommen, die die Magensäuresekretion beeinflussen, insbesondere hemmen. Diese erfindungsgemäßen Verbindungen sind Benzimidazole der allgemeinen Formel I



worin R eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Carboxygruppe, eine Carboalkoxygruppe mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe, eine Hydroxylgruppe oder eine Alkoxygruppe mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, und deren therapeutisch verträgliche Salze.

Die Alkylgruppe R kann beispielsweise Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder Isobutyl sein.

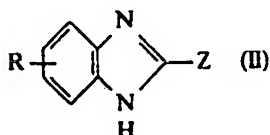
Die Carboalkoxygruppe R ist die Gruppe Alkyl-O-OC-, worin die Alkylgruppe bis zu 4 Kohlenstoffatome, vorzugsweise bis zu 2 Kohlenstoffatome hat. Die Carboalkoxygruppe R ist beispielsweise Carbomethoxy (CH<sub>3</sub>OOC-) oder Carboethoxy (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OOC).

Alkoxygruppen R sind zweckmäßig Alkoxygruppen mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy.

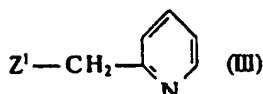
Die erfindungsgemäßen Mittel hemmen die exogen oder endogen angeregte Magensäuresekretion und können so zur Behandlung von Ulcus pepticum verwendet werden, oder sie stimulieren die Magensäuresekretion und dienen beispielsweise zur Behandlung von Verdauungsstörungen infolge niedriger Magensäureproduktion.

Die Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, indem man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

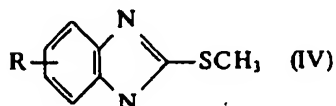


worin R die obige Bedeutung hat und Z SH oder eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III

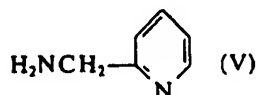


worin Z' eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe oder SH bedeutet, unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel I umgesetzt oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



worin R die obige Bedeutung hat, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel V



unter Bildung einer Verbindung der Formel I umgesetzt.

Eine reaktive veresterte Hydroxylgruppe Z oder Z' ist besonders eine solche Hydroxylgruppe, die mit einer starken anorganischen oder organischen Säure verestert ist, vorzugsweise mit einer Halogenwasserstoffsäure, wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure oder Jodwasserstoffsäure, oder mit Schwefelsäure oder einer starken organischen Sulfonsäure, wie einer starken aromatischen Säure, wie Benzolsulfonsäure, 4-Brombenzolsulfonsäure oder 4-Toluolsulfonsäure. Somit ist Z oder Z' vorzugsweise Chlor, Brom oder Jod.

Je nach den Verfahrensbedingungen und dem Ausgangsmaterial bekommt man das Endprodukt entweder als freie Base oder in der Form von Säureadditionssalz. So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte

Salze erhalten werden, wie auch Hemiamino-, Sesqui- oder Polyhydrate. Die Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in ihre freie Base umgewandelt werden, indem man beispielsweise basische Mittel, wie Alkali, oder Ionenaustauscher verwendet. Andererseits können die erhaltenen freien Basen Salze mit organischen oder anorganischen Säuren bilden. Bei der Herstellung von Säureadditionssalzen werden vorzugsweise solche Säuren verwendet, die geeignete therapeutisch verträgliche Salze bilden. Solche Säuren sind beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alizyklische, aromatische oder heterozyklische Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure oder Pyruvsäure, Phenyllessigsäure, Benzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Anthranilsäure, p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Hydroxyethansulfonsäure, Ethylensulfonsäuren, Halogenbenzolsulfonsäuren, Toluolsulfonsäuren. Naphthylsulfonsäuren oder Sulfanilsäure, Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie beispielsweise Picrate, können als Reinigungsmittel der erhaltenen freien Basen dienen, wenn die freien Basen in ihre Salze umgewandelt, diese abgetrennt und dann aus ihnen die Basen wieder freigesetzt werden. Im Hinblick auf die enge Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in der freien Form und in der Form ihrer Salze ist es verständlich, daß gegebenenfalls bei Erwähnung der freien Verbindungen auch die entsprechenden Salze gemeint sind.

Einige der neuen Verbindungen können, je nach der Auswahl der Ausgangsmaterialien und des Verfahrens, als optische Antipoden oder Racemat vorliegen, oder sie können, wenn sie wenigstens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, als ein Isomerengemisch (Racematgemisch) vorliegen.

Die erhaltenen Isomerengemische (Racematgemische) können, je nach den physikalisch-chemischen Unterschieden der Komponenten, in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) reinen Racemate getrennt werden, wie durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Das erhaltene Racemat kann nach bekannten Methoden aufgetrennt werden, wie beispielsweise durch Umkristallisation auf einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch eine Umsetzung mit optisch aktiven Säuren, die Salze der Verbindung bilden, und Trennung der so erhaltenen Salze, wie aufgrund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit in den Diastereomeren, woraus die Antipoden durch den Einfluß eines geeigneten Mittels freigesetzt werden können. Zweckmäßig brauchbare optisch aktive Säuren sind beispielsweise die L- und D-Formen von Weinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Kampfersulfonsäure oder Chinasäure. Vorzugsweise wird der aktivere Teil der beiden Antipoden isoliert.

Die Ausgangsmaterialien sind bekannt oder können, wenn sie neu sein sollten, nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

Bei der klinischen Verwendung werden die Verbindungen nach der Erfindung normalerweise oral, rektal oder durch Injektion in der Form eines pharmazeutischen Präparates verabreicht, das eine aktive Komponente entweder als freie Base oder als pharmazeutisch verträgliches, nichtgiftiges Säureadditionssalz, wie Hydrochlorid, Lactat, Acetat, Sulfamat oder dergleichen, in Kombination mit einem pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial enthält. Das Trägermaterial kann ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine Kapsel sein. Gewöhnlich liegt die Menge an aktiver Verbindung zwischen 0,1 und 95 Gew.-% des Präparates, zweckmäßig zwischen 0,5 und 20 Gew.-%, in Präparaten für Injektion und zwischen 2 bis 50 Gew.-% in Präparaten für orale Verabreichung.

Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen vorliegen, wie beispielsweise als Lösungen, die etwa 0,2 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% der beschriebenen aktiven Substanz enthalten.

Lösungen für parenterale Verabreichung durch Injektion können als eine wäßrige Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verträglichen Salzes der aktiven Verbindung hergestellt werden, vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 0,10 Gew.-%.

Die Tagesdosis der aktiven Substanz variiert und hängt von der Verabreichungsart ab, doch liegt sie nach einer Faustregel bei 100 bis 400 mg je Tag aktiver Substanz bei peroraler Verabreichung und bei 5 bis 20 mg je Tag intravenöser Verabreichung.

#### Beispiele 1 bis 6

0,1 Mol 4-Methyl-2-mercaptobenzimidazol wurde in 20 ml Wasser und 200 ml Ethanol mit einem Gehalt von 0,2 Mol Natriumhydroxid gelöst. 0,1 Mol 2-Chlormethylpyridinhydrochlorid wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Das gebildete Natriumchlorid wurde abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Aceton gelöst und mit Aktivkohle behandelt. Eine äquivalente Menge konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde zugesetzt, worauf das Monohydrochlorid von [2-Pyridylmethylthio]-4-methyl-2-benzimidazol isoliert wurde. Ausbeute 0,05 Mol, Schmelzpunkt 137°C.

Nach dem gleichen Verfahren wurden die in Tabelle I aufgeführten Benzimidazole hergestellt.

Tabelle I

Beispiel	R	F, °C
1	4-CH <sub>3</sub>	137-183 (2.HCL)
2	5-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	180 (HCL)
3	5-OCH <sub>3</sub>	155-195 (2.HCL)
4	5-OH	
5	5-COOH	
6	5-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	

## Beispiel 7

Ein Sirup mit einem Gehalt von 2% (Gewicht/Volumen) aktiver Substanz wurde aus den folgenden Bestandteilen hergestellt:

[2-Pyridylmethylthio]-4-methyl-2-benzimidazol · HCL	2,0 g	
Saccharin	0,6 g	20
Zucker	30,0 g	
Glycerin	5,0 g	
Geschmacksstoffe	0,1 g	
Ethanol, 96%ig	10,0 ml	
destilliertes Wasser	100,0 ml	25

Zucker, Saccharin und der Ethersalz wurden in 60 g warmem Wasser aufgelöst. Nach dem Kühlen wurden Glycerin und eine Lösung der Geschmacksstoffe in Ethanol zugesetzt. Zu dem Gemisch wurde dann Wasser auf 100 ml zugegeben.

## Versuchsbericht

Die Verbindungen gemäß den Beispielen 3 und 6 wurden mit der bekannten Verbindung Methiamid bezüglich ihrer Wirkung als Magensäuresekreptionsinhibitoren untersucht. Um die Magensäuresekreptionshemmwirkung zu untersuchen, wurden Experimente mit bei Bewußtsein befindlichen Hunden durchgeführt, die mit einer Magenfistel herkömmlicher Type und einer Zwölffingerdarmfistel versehen waren, welche letztere verwendet wurde, um die Testverbindungen direkt intraduodenal zu verabreichen. Nach 18stündigem Hungern und Vor-enthalten von Wasser erhielten die Hunde eine subkutane Infusion von Pentagastrin (1 bis 4 nMol/kg/h) während 6 bis 7 h. Magensaft wurde in anschließenden 30 min-Proben aufgefangen. Ein Anteil jeder Probe wurde mit 0,1 N NaOH bis pH 7,0 hinsichtlich der titrierbaren Säurekonzentration unter Verwendung eines automatischen Titriergerätes und pH-Messers titriert. Der Säureausstoß wurde als mMol H<sup>+</sup>/60 min berechnet. Die prozentuale Hemmung im Vergleich mit den Kontrollexperimenten wurde für jede Verbindung berechnet. Die Testverbindungen, suspendiert in 0,5%iger Methylcellulose, wurden intraduodenal verabreicht, wenn das sekretorische Ansprechen auf Pentagastrin einen konstanten Wert erreicht hatte.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II

Testver- bindung	Dosis mg/kg	Prozentuale Hemmung der Magensäure- sekretion (Stunden nach Verabreichung)		
		1	2	3
Metiamid	1	15	0	0
	2	20	30	20
Beispiel 3	1	20	25	25
	2	50	60	65
Beispiel 6	1	20	25	25
	2	50	60	65